 ONE HEALTH & RISK MANAGEMENT

VOL. 2, ISSUE 2
2021

MEDICAL SCIENCES




HEPATITA VIRALĂ E: ACTUALITĂȚI ȘI PERSPECTIVE

Veaceslav GUȚU

Agenția Națională pentru Sănătate Publică

Autor corespondent: Veaceslav Guțu, e-mail: veaceslav.gutu@gmail.com

DOI: 10.38045/ohrm.2021.2.01 CZU: 616.36-002-022.7:578.891

Keywords: *hepatitis E, seroprevalence, routes of transmission, hepatitis E virus, genotype, high-risk contingencies.*

HEPATITIS E: UPDATE AND PERSPECTIVES

Introduction. *There are approximately 20 million cases of HVE annually worldwide, leading to approximately 3.3 million symptomatic cases of acute hepatitis E. The WHO estimates that HEV caused approximately 44,000 deaths in 2015 accounting for 3.3% of mortality rate due to viral hepatitis.*

Material and methods*. The study of 75 bibliographic sources was carried out. The scientific platforms EMBASE, PubMed, HINARI, data from the national libraries as well as international relevant reference data were thoroughly examined.*

Results. *The present relevant study has highlighted important aspects of hepatitis E virus infection. Along with the improved living conditions and water quality standards, the latter being a disease-causing factor in the transmission of HEV, both the developed and developing countries are facing HEV, particularly in high-risk population groups, including people who are employed in pork-processing industry and beneficiaries of blood transfusions.*

Conclusions. *The countries' capacity to detect and control this infection is limited, since it has not been included within the surveillance policies and programs yet. Risk factors associated with the epidemic process should be elucidated to provide and develop appropriate evidence-based measures to optimize the surveillance and control system in order to reduce the risk of contracting HEV and maintain favorable conditions for epidemiological safety.*

Cuvinte cheie: *hepatita E, seroprevalență, căi de transmitere, virusul hepatitei E, genotip, contingente de risc.*

Introducere. *La nivel mondial, anual se înregistrează aproximativ 20 de milioane de cazuri de HVE, ducând la circa 3,3 milioane de cazuri simptomatice de hepatită acută E. OMS estimează că HVE a provocat aproximativ 44 000 de decese în 2015, reprezentând 3,3% din mortalitatea provocată de hepatitele virale.*

Material și metode. *Au fost analizate 75 de surse bibliografice. Ca surse de date au servit platformele științifice Embase, PubMed, Hinari, fondurile bibliotecilor naționale, precum și documente de referință ale organizațiilor internaționale în domeniu.*

Rezultate*. Studiile efectuate în acest sens au scos în evidență aspecte importante ale infecției cu virusul hepatitei E. Odată cu îmbunătățirea condițiilor de trai și cu eliminarea factorului hidric, ca agent de transmitere a HVE, țările dezvoltate, precum și unele în curs de dezvoltare se confruntă cu cazuri sporadice de HVE în anumite grupuri de populație cu risc sporit de infectare, acestea fiind persoane care au fost sau sunt angajate ale întreprinderilor de prelucrare a cărnii de porcine și beneficiari ai transfuziilor de sânge.*

Concluzii. *Capacitățile de depistare a acestei infecții în multe țări sunt limitate, din cauza că infecția dată nu se regăsește în politicile și programele de supraveghere și de control. Elucidarea factorilor de risc, asociați procesului epidemic, ar face posibil definitivarea și elaborarea măsurilor adecvate, bazate pe dovezi privind optimizarea sistemului de supraveghere și de control, în vederea reducerii riscului de contractare a HVE și menținerii unei situații epidemiologice favorabile.*

INTRODUCERE

Hepatita virală E (HVE) este o boală infecțioasă acută, dar și cu evoluție cronică, având un mecanism de transmitere digestiv, de la om la om și de la animale la om, cu evoluție autolimitată și manifestare clinică asemănătoare hepatitei virale A. În literatura de specialitate de ultimă oră se expun anumite rezerve față de mecanismul și căile de transmitere, sugerându-se că, pe lângă căile: hidrică, alimentară, habituală, sexuală (anal-oral), ar fi posibilă transmiterea HVE și prin intermediul transfuziilor de sânge și al produselor lui, dar pentru elucidarea acestei ipoteze se cer studii suplimentare.

Hepatita virală E evoluează cu manifestări sporadice, endemice, epidemice, cu o periodicitate de 7-10 ani, cu rata de atac crescută la adulți, în special la adulții tineri. HVE este răspândită preponderent în Asia (India, Pakistan și în unele regiuni din Africa, America Centrală și de Sud). Sursa de infecție o reprezintă omul (purtător ori bolnav) și animalele infectate.

Epidemiologia și prezentarea clinică a infecției cu virusul hepatitei E variază mult, în funcție de localizarea geografică, bazată, în primul rând, pe diferențele genotipurilor HVE circulante (1).

Hepatita virală E, care apare sporadic sau ca focare de boală, a fost identificată în cel puțin 63 de țări, dintre care aproximativ jumătate au raportat focare mari (2, 3). În unele țări nu au fost înregistrate cazuri sporadice sau focare, dar, în cazul în care în trecut au fost raportate dovezi serologice ale infecției HVE, s-a înaintat supoziția că aceasta este endemică (3).

În ultimele două decenii, a existat un interes deosebit pentru infecțiile cu virusul hepatitei E la nivel mondial (4, 5). GT 3 al HVE, atestat în special în Europa și SUA, se prezintă sub formă de zoonoză, fiind transmis în principal prin intermediul cărnii de porc infestate (6). În schimb, în țările tropicale în curs de dezvoltare, genotipurile 1 și 2 sunt transmise, în principal, prin apa potabilă contaminată. O situație specială o prezintă GT4, care este un genotip tropical, transmis, de asemenea, în principal prin consumul de carne de porc, ca și în cazul GT3 (1, 2).

MATERIAL ȘI METODE

Analiza celor mai relevante surse bibliografice privind hepatita virală E din ultimii 15 ani. Au fost cercetate studii descriptive, de caz-control, documente oficiale ale organizațiilor internaționale de specialitate. Ca surse de date au servit platformele științifice EMBASE, PubMed, HINARI și fondurile bibliotecilor naționale. În total au fost studiate 75 de surse de informație, astfel că din acestea, 34 au servit ca bază la elaborarea articolului de față.

REZULTATE

Studiile efectuate au scos în evidență aspecte importante ale infecției cu virusul hepatitei E, în special faptul că infecția în țările dezvoltate diferă de cea din țările în curs de dezvoltare sau slab dezvoltate. În țările dezvoltate și în unele în curs de dezvoltare, HVE este cauzată mai frecvent de genotipul 3 și 4, iar în celelalte țări predomină genotipul 1 și 2. Odată cu îmbunătățirea condițiilor de trai și cu eliminarea factorului hidric ca agent de transmitere a HVE, țările dezvoltate, precum și unele în curs de dezvoltare se confruntă cu cazuri sporadice de HVE, în anumite grupuri de populație cu risc sporit de infectare, acestea fiind persoane care sunt sau au fost în trecut angajate în întreprinderi de prelucrare a cărnii de porcine și beneficiari ai transfuziilor de sânge.

Contingente de populație cu risc sporit de infectare

În regiunile dezvoltate, hepatita virală E a fost percepută anterior ca fiind o maladie rară și, în mare măsură, vizând călătorii care se întorceau din țările endemice în curs de dezvoltare. Datele publicate în ultimii 10 ani arată destul de clar că hepatita E autohtonă în Europa și în alte țări dezvoltate este comună. Spre deosebire de infecțiile cu GT 1 sau GT 2 importate, hepatita E autohtonă în Europa și în majoritatea țărilor dezvoltate este cauzată de GT 3 și prezintă caracteristici clinice diferite, în mare parte se prezintă ca zoonoză porcină (7).

Detectarea tulpinilor HVE GT3 la om, similare cu tulpinile atestate la porci și mistreți, sugerează o transmitere fie zoonotică, fie prin alimente contaminate (cum ar fi, carne de porc brută sau semipreparată) sau prin mediul înconjurător (8).

Raportarea unor astfel de infectări, împreună cu disponibilitatea unor date moleculare și serologice ample, au dus la reevaluarea evidențelor epidemiologice a HVE și la acceptarea faptului că HVE autohtonă poate constitui o problemă în țările industrializate.

Căile de transmitere a infecției cu virusul hepatitei E autohtonă la om în țările industrializate nu sunt sigure. Cu toate acestea, există numeroase dovezi indirecte privind transmiterea zoonotică a virusului hepatitei E și transmiterea între porci, mistreți sau cerbi și oameni (9). Se crede că suina ar putea fi o sursă de virus și, prin urmare, HVE ar putea fi considerată o infecție transmisă profesional la persoanele care lucrează cu porcinele (10). Ceea ce înseamnă că lucrătorii fermelor de porcine, angajați ai abatoarelor sau întreprinderilor de prelucrare a cărnii, provenite de la suine, reprezintă grupul populațional cu risc înalt de contractare a infecției.

În cadrul unui studiu efectuat în China au fost incluși un total de 1028 din 1044 de lucrători ai mai multor abatoare de prelucrare a cărnii, cu vârsta cuprinsă între 15 și 66 ani, care au fost intervievați (rata de răspuns 98,5%) și de la care au fost colectate probe de ser. Dintre cei 1028 de subiecți, 228 (22,20%) s-au dovedit a fi pozitivi la anticorpii anti-HVE IgG prin metoda ELISA (11).

Cazuri de detectare a virusului hepatitei E în ficatul de porc, vândut în locurile special amenajate, au fost raportate în Japonia, în Statele Unite și în Olanda în 1,9%, 14,0% și, respectiv, 6,5% situații. Un alt studiu, prin efectuarea PCR-ului, a indicat că în 1 (1,3%) dintre 76 probe de ficat de porc, colectate la anumite puncte de comercializare a cărnii din sud-vestul Angliei, era contaminată cu virusul hepatitei E (12).

O cercetare, care a evaluat prevalența virusului hepatitei E în lanțul de producție a cărnii de porc din Republica Cehă, Italia și Spania, a fost efectuat în 2010. În total 337 de probe fecale, hepatice și de carne de la abatoarele de prelucrare a cărnii au fost testate pentru a depista prezența virusului, folosind metoda PCR cantitativ. În general, rata virusului hepatitei E a fost mai mare în Italia (53%) și Spania (39%), decât în Cehia (7,5%). Virusul hepatitei E a fost detectat cel mai frecvent în materiile fecale, în Italia (41%) și în Spania (39%) și în ficat (5%) și carne (2,5%) în Republica Cehă. Secvențierea virusului a confirmat doar tulpinile GT3 (13).

Conceptul One Health recunoaște că sănătatea oamenilor este legată de sănătatea animalelor și a mediului. Eliminarea virusului hepatitei virale E de la porci, de la alte animale și de la oameni se regăsește și în conceptul One Health, astfel că prevenind infecțiile subclinice la animale, prevenim în același timp transmiterea infecției la oameni. În acest context, xenotransplantul deține un loc special în conceptul One Health, sănătatea porcilor donatori fiind extrem de importantă pentru sănătatea destinatarului de transplant. Modul de eliminare a virusului hepatitei E în coloniile de porci crescuți pentru xenotransplant ne poate învăța cum să oprim această infecție la nivel global (14).

Donatorii și beneficiarii donărilor de sânge

Implicațiile asupra sănătății publice ale virusului hepatitei E în Europa s-au schimbat, din cauza creșterii numărului de cazuri de hepatită E și a rapoartelor recente de infecții cronice persistente ale HVE, asociate la pacienții imunosupresați cu progresia către ciroză (15).

Pacienții imunocompromiși au nevoie deseori de transfuzii multiple de sânge, ceea ce crește riscul de transmitere (16). Virusul hepatitei E a fost detectat în 1 din 815 donații de sânge în Germania (17) și este de 100 de ori mai răspândit decât HIV, VHC și VHB combinate. Estimările riscului, luând în considerare atât prevalența HVE, cât și riscul clinic pentru pacienții imunocompromiși (18), au dus la introducerea screeningului donatorilor de sânge pentru HVE în Olanda și în Germania.

Multe instituții de transfuzie a sângelui au evaluat necesitatea furnizării componentelor de sânge, testate la ARN-ul virusului hepatitic E pentru a diminua riscul de transmitere prin transfuzie a virusului. Începând cu 1 ianuarie 2015, Farmacopeea Europeană a stabilit o cerință obligatorie pentru screeningul HVE (19). În 2017, Centrul European pentru Prevenirea și Controlul Bolilor (ECDC) a publicat un raport de supraveghere (20), care cuprinde 10 ani de date epidemiologice despre HVE în Europa. În acest interval de timp, 80% dintre infecțiile cu virusul hepatitei E au fost raportate în 3 țări din UE: Germania, Franța și Marea Britanie.

După cum s-a menționat, mai multe rapoarte au descris infecții cauzate de virusul hepatitei E ce se transmite prin transfuziile de sânge (21, 22). Din noiembrie 2012, peste 3,2 milioane de unități de sânge UE donate au fost selectate pentru identificarea ARN-HVE, cu o rată globală de 1 din 3.109 unități ARN-HVEpozitive (tab. 1) (21).

Într-un caz, transmiterea virusului hepatitei E a fost asociată cu hepatită fatală la un pacient cu cancer în Japonia. Cu toate acestea, este evident că

riscul de infecție prin consumul de carne este mult mai mare în comparație cu transmiterea prin transfuzii de sânge (23).

Tabelul nr.1 Prevalența unităților de sânge donate pozitive la ARN-HVE în unele țări ale UE.

Țara	Unitățile de sânge donate pozitive la ARN HVE.
Danemarca	1:2,331(2016)
Franța	1:2,218 (2012–2013)
Germania	1:1,241 (2012)
Irlanda	1:2,778 (2016)
Olanda	1: 726 (2016)
Spania	1:3,333 (2014)
Marea Britanie	1:1,340–5,000 (2016)

Screeningul nu va face ca donarea de sânge să prevină cazurile de transmitere a virusului, dar va reduce semnificativ riscul pentru beneficiarii de transfuzie, care sunt fie imunosupresați și/sau suferă de diferite boli. În plus, există o mare diferență între o persoană la care transmiterea virusului a fost orală și o persoană care se infectează pe cale intravenoasă. În cazul absorbției orale, poate exista o anumită protecție conferită de mediul acid al stomacului și de bariera mucoasă din intestin. Analizând rentabilitatea screeningului donatorilor de sânge pentru HVE în Olanda, autorii au ajuns la concluzia că prevenirea transmiterii virusului hepatitei E prin această metodă pare să nu fie excesiv de scumpă în comparație cu alte măsuri de screening de sânge (17). Cu toate acestea, având în vedere că doar un număr mic de infecții cu virusul hepatitei E sunt cauzate de transfuziile de sânge, impactul general asupra frecvenței bolii HVE va fi mic (18).

Femeile gravide și impactul infecției cu virusul hepatitei E

Focarele de hepatită E s-au asociat în mod caracteristic cu o rată mare de atac și de mortalitate în rândul femeilor însărcinate. Mai mult decât atât, frecvența formelor fulminante ale bolii printre cei cu hepatită E simptomatică a fost, de asemenea, mai mare la femeile însărcinate. HVE în timpul sarcinii a fost asociată și cu prematuritatea, greutatea scăzută la naștere și cu un risc sporit de mortalitate perinatală (24). Hepatita virală E acută la femeile însărcinate poate afecta dezvoltarea fătului și poate provoca nașterea prematură. Pe de altă parte, nu există recomandări specifice, în special nu se recomandă întreruperea sarcinii (25).

Infecția cu hepatita E în timpul sarcinii, anume în al III-lea trimestru, în special cu genotipul 1, este asociată cu o formă de evoluție clinică severă și poate duce la insuficiență hepatică fulminantă și la moarte maternă (26). Nașterea timpurie nu a demonstrat că reduce rata morbidității sau a mortalității printre femeile însărcinate cu hepatită E sau nou-născuți. Acești pacienți pot prezenta un risc mai mare de sângerare în cazul leziunilor hepatice, din motivul deficienței de factor de coagulare. Această interacțiune a modificărilor hormonale și imunologice în timpul sarcinii, asociată cu o încărcătură virală mare, face femeia gravidă mai vulnerabilă (27). Este relativ sigură alăptarea de către femeile cu infecția cu virusul hepatitei E, cu excepția celor cu infecție simptomatică, cărora nu li se recomandă să-și alăpteze bebelușii (28).

Infecția potențială a placentei umane cu virusul hepatitei E poate explica transmiterea verticală intrauterină, s-a demonstrat că replicarea virusului hepatitei E se produce în placenta umană și că ea poate fi un loc al replicării extrahepatice a virusul hepatitei E la om (29).

Ratele ridicate de mortalitate la femeile gravide sunt mai mult asociate cu genotipurile 1 și 2 (30), incidența hepatitei fulminante la gravide fiind de până la 20% (31).

Decesele sunt cauzate de insuficiență hepatică fulminantă și de complicații obstetricale, cum ar fi eclampsia și hemoragia, (32) care sunt asociate cu o mare mortalitate infantilă perinatală.

DISCUȚII

Severitatea hepatitei virale E autohtone și prevalența crescută a infecției cu virusul hepatitei E în diferite populații din întreaga lume necesită măsuri sporite de prevenire (32). Deși au fost efectuate multe studii vizând prevalența infecției în numeroase țări în ultimul deceniu, mai există lacune în acest domeniu care trebuie să fie soluționate. Eliminarea HVE necesită o abordare în cadrul conceptului „o singură sănătate”, prin care să se elucideze relațiile dintre animale, hrană, infecția umană și mediul înconjurător, cu identificare măsurilor optime de control (33). Cercetările trebuie să se concentreze asupra factorilor care ar putea explica variația dinamicii infecției în cadrul populațiilor de suine, transmiterea HVE între porcii din ferme și în întreaga rețea de producție a cărnii (34). Expunerea la infectare cu virusul hepatitei E prin intermediul produselor de sânge

poate fi ținută sub control cu ajutorul screeningului donatorilor de sânge care oferă o perspectivă utilă și unică asupra infecțiilor cu HVE la nivel de populație (35).

CONCLUZII

1. Un rol important în prevenirea transmiterii HVE de la animale la om constă în întreprinderea unor măsuri eficiente ce țin de prepararea alimentelor și tratarea apei contaminate, precum și de eliminarea virusului hepatitei E din populațiile de suine care sunt folosite pentru producerea de alimente, mai cu seamă din coloniile de porci care sunt incluși în experimente și urmează ulterior să fie utilizați pentru xenotransplant. Acesta va fi un efort enorm, dar rezultatele au potențialul de a garanta un beneficiu economic și o îmbunătățire a sănătății publice.

2. Implementarea screeningului în unele țări europene a scos în evidență persistența virusului hepatitei E în rândul donatorilor de sânge, mai ales la donatorii permanenți și pericolul iminent de a contracta infecția de către beneficiari. Conform celor mai recente date, hepatita virală E se poate croniciza.

3. În țările dezvoltate hepatita virală E poate fi calificată ca o boală profesională, infecția fiind transmisă persoanelor care lucrează la întreprinderi de procesare a cărnii, ele constituind astfel un grup cu risc înalt de contractare a maladiei.

CONFLICT DE INTERESE

Autorul nu declară conflicte de interes.

REFERINȚE

1. Hepatitis E: epidemiology and disease burden Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE). Disponibil: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/1_HEV_burden_paper_final_03_Oct_14_yellow_book.pdf [Accesat 11.02.2021].
2. Aggarwal R. The global prevalence of hepatitis E virus infection and susceptibility: a systematic review. *Geneva: World Health Organization*. 2010.
3. Hepatitis E vaccine: WHO position paper, May 2015. Weekly epidemiological record No. 18, 2015, 90, 185-200.2-3.
4. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection. *Gastroenterology* 2012;142:1388-97.
5. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med*. 2012;367:1237-44.
6. Horvatits T, Pischke S. Extrahepatic manifestations and HEV, the genotype matters. *EBioMedicine*. 2018;36:3-4. doi:10.1016/j.ebiom.2018.09.004
7. Johannes H, Benjamin O, Richie GM, Glynn W, Kathy LW, Levente K, Eik V, Ansgar W. L, et at. Hepatitis E Seroprevalence in Europa: metaanalizis. *Viruses.* 2016;8:211. doi:10.3390/v8080211
8. Tulen AD, Vennema H, van Pelt W, Franz E, Hofhuis A. A case-control study into risk factors for acute hepatitis E in the Netherlands, 2015-2017. *J Infect*. 2019;78(5):373-381. doi:10.1016/j.jinf.2019.02.001
9. Thiry D, Mauroy A, Saegerman C et al. Estimation of hepatitis E virus (HEV) pig seroprevalence using ELISA and Western blot and comparison between human and pig sequences in Belgium. *Vet Microbiol*. 2014;172:407-414.
10. De Schryver A, De Schrijver K, François G, Hambach R, van Sprundel M, Tabibi R, Colosio C, Hepatitis E virus infection: an emerging occupational risk? *Occupational Medicine.* 2015;65(8):667-672.
11. Weihong Cui, Yuan Sun, Aiqiang Xu, Rihong Gao, Lianfeng Gong, Li Zhang, Mei Jiang. Hepatitis E seroprevalence and related risk factors among seafood processing workers: a cross-sectional survey in Shandong Province China. doi:10. 1016/j.ijid.2016.05.028
12. Berto A, Martelli F, Grierson S, Banks M. Hepatitis E Virus in Pork Food Chain, United Kingdom. doi:10.3201/eid1808.111647
13. Di Bartolo I, Diez-Valcarce M, Vasickova P, et al. Hepatitis E Virus in Pork Production Chain in Czech Republic, Italy, and Spain, 2010. *Emerging Infectious Diseases*. 2012;18(8):1282-1289. doi:10.3201/eid1808.111783
14. Denner J. Hepatitis E virus (HEV)—The Future. *Viruses*. 2019;11(3):251. doi:10.3390/v11030251
15. Domanović D, Tedder R, Blümel J, et al. Hepatitis E and blood donation safety in selected European countries: a shift to screening? *Euro Surveill*. 2017;22(16):30514. doi:10.2807/1560-7917.ES.2017.22.16.30514
Westhölter D, Hiller J, Denzer U, Polywka S, Ayuk F, Rybczynski M, Horvatits T, et at. HEV-positive blood donations represent a relevant infection risk for immunosuppressed recipients. *J Hepatol*. 2018; 69(1): 36-42. doi:10.1016/j.jhep.2018.02 .031
16. Denner J, Pischke S, Steinmann E, Blümel J, Glebe D. Why all blood donations should be tested for hepatitis E virus (HEV). *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):541. doi:10.1186/s12879-019-4190-1
17. De Vos AS, Janssen MP, Zaaijer HL, Hogema BM. Cost-effectiveness of the screening of blood donations for hepatitis E virus in the Netherlands. *Transfusion*. 2017;57(2):258-66.

18. Boland F, Martinez A, Pomeroy L, O'Flaherty N. Blood Donor Screening for Hepatitis E Virus in the European Union. *Transfus Med Hemother*. 2019;46:95-103. doi:10.1159/000499121
19. Aspinall EJ, Couturier E, Faber M, Said B, Ijaz S, Tavoschi L, et al. Hepatitis E virus infection in Europe: surveillance and descriptive epidemiology of confirmed cases, 2005 to 2015. *Euro Surveill*. 2017;22(26):1-8.
20. European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol*. 2018;68:1256-71. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.005
21. Arce LP, Müller MF, Martinez A, et al. A Novel In-House Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Genotype 3 Hepatitis E Virus Reveals High Seroprevalence in Blood Donors in Northern Argentina. *Front Microbiol*. 2019;10:2481. doi:10.3389/fmicb.2019.02481
22. Bi H, Yang R, Wu C, Xia J. Hepatitis E virus and blood transfusion safety. *Epidemiol Infect*. 2020; 148:e158. doi:10.1017/S0950268820001429
23. World Health Organization. (2010). The global prevalence of hepatitis E virus infection and susceptibility: a systematic review. World Health Organization. Disponibil: https://apps.who.int/iris/handle/10665/70513 [Accesat 11.02.2021].
24. Shalimar, Acharya SK. Hepatitis e and acute liver failure in pregnancy. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3:213-4.
25. Devi SG, Kumar A, Kar P, Husain SA, Sharma S. As sociation of pregnancy outcome with cytokine gene polymorphisms in HEV infection during pregnancy. *J Med Virol.* 2014;86(8):1366-76.
26. Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int.* 2008;28(9):1190-9.
27. Chaudhry SA, Verma N, Koren G. Hepatitis E infection during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2015;61(7):607-608.
28. Bose PD, Das BC, Hazam RK, Kumar A, Medhi S, Kar P. Evidence of extrahepatic replication of hepatitis E virus in human placenta. *J Gen Virol*. 2014;95:1266-1271.
29. Lhomme S, Marion O, Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Kamar N, Izopet J. Hepatitis E Pathogenesis. *Viruses.* 2016;8(8):212. doi:10.3390/v8080212
30. Velosa M, Figueiredo A, Glória H, Morbey A, Mateus E, et at. Fulminant hepatitis E in a pregnant woman. 2012. doi:10.1016/j.jpg.2013.04.005
31. Teshale EH, Hu DJ. Hepatitis E: Epidemiology and prevention. *World J Hepatol*. 2011;3(12):285-291. doi:10.4254/wjh.v3.i12.285
32. World Health Organisation (WHO) One health. September 2017. Disponibil: https://www.who.int/features/qa/onehealth/en/ [Accesat 11.02.2021].
33. Morgane Salines, Mathieu Andraud and Nicolas Rose. From the epidemiology of hepatitis E virus (HEV) within the swine reservoir to public health risk mitigation strategies: a comprehensive review. 2017. doi:10.1186/s13567-017-0436-3.
34. Heli Harvala, Patricia E Hewitt, Claire Reynolds, Callum Pearson, Becky Haywood, Kate I Tettmar, Ines Ushiro-Lumb et. all., Hepatitis E virus in blood donors in England, 2016 to 2017: from selective to universal screening. 2019. doi:org/10.2807/1560-917.ES.2019.24.10.1800386.

Date of receipt of the manuscript: 08/02/2021
Date of acceptance for publication: 17/03/2021

Veaceslav GUȚU, ORCID ID: 0000-0003-0927-3200, SCOPUS Author ID: 57210358425